

アデノシンA2A受容体作動薬2-アルキニルアデノシン誘導体の緑内障治療薬としての有用性に関する研究

著者	紺野 隆
号	41
学位授与番号	517
URL	http://hdl.handle.net/10097/36702

氏 名（本籍） 紺 の たかし
 野 隆

学 位 の 種 類 博 士 （ 薬 学 ）

学 位 記 番 号 薬 第 5 1 7 号

学位授与年月日 平 成 19 年 9 月 7 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 平 成 5 年 3 月 21 日
 東京理科大学薬学部薬学科卒業

学 位 論 文 題 目

アデノシン A_{2A} 受容体作動薬 2- アルキニルアデノシン誘導体の緑内障治療薬としての有用性に関する研究

論 文 審 査 委 員 （主 査）教 授 中 畑 則 道
 教 授 福 永 浩 司
 教 授 菱 沼 隆 則

論文内容要旨

緑内障は眼圧上昇により慢性進行性の視神経障害をきたす疾患である。失明原因の常に上位を占め社会的に大きな問題となっている。緑内障を理解するうえで重要な眼圧は、眼球内を満たす房水の産生と流出のバランスにより調節されており（高眼圧は 21 mmHg 以上）、眼圧を低くコントロールすることが緑内障の有効な治療法と考えられている。薬物治療では眼圧下降薬が用いられるが、単剤で目標とする眼圧レベルを長期にわたり維持することは稀で、大半の症例で多剤併用療法が実施されるものの、目標眼圧が達成されない場合も少なくない。近年、眼圧が正常範囲（通常 10 ～ 20 mmHg）にあるにもかかわらず、高眼圧緑内障と同様の所見を呈する正常眼圧緑内障が問題となっている。この緑内障の発症進行メカニズムは解明されておらず、眼圧上昇以外に眼内循環障害や視神経細胞死など（眼圧非依存因子）の関与が想定されている。以上、緑内障の病態および薬物治療の現状をまとめると、これまでも薬物療法は緑内障治療で重要な役割を果たしてきたものの、未だそのニーズは十分に満たされておらず、今なお、副作用が軽減された効果的な新規緑内障点眼薬の開発が必要と考えられている。

アデノシンは生体内に広く分布しており、細胞機能の調節因子として生体機能の維持または調節に関与している。眼内生理活性物質としてのアデノシンも注目されており、眼圧調節、眼内血流調節または視神経細胞死の制御などへの関与が示唆されている。近年、高眼圧患者の房水中のアデノシン濃度が正常眼と比較して 2.7 倍高く、アデノシン濃度と眼圧には正の相関関係があるとの報告がなされ、緑内障におけるアデノシンの関与が指摘されている。一方、アデノシンの眼内における役割と緑内障の病態（眼圧上昇、眼循環障害および視神経細胞死）を勘案すると、アデノシン作動薬は緑内障に対し有効に働く仮説が成り立ち、緑内障治療薬開発においてアデノシンをターゲットとした創薬戦略は有用といえる。しかし、緑内障治療を目的としたアデノシンの眼機能に関する研究、特に点眼薬としての開発可能性について、総合的に検討した報告は数少ない。したがって、緑内障に対するアデノシンを介した新たな薬剤の開発や基礎的な検討は、緑内障治療の将来のため、積極的に取り組むべき必要のある課題と考えられた。

そこで今回、選択的アデノシン A_2 受容体作動薬である 2-アルキニルアデノシン誘導体を用い、アデノシン作動薬の新規緑内障治療薬としての可能性について、特に眼内アデノシン A_{2A} 受容体の役割を中心に検討した。

はじめに、2-アルキニルアデノシン誘導体（17 化合物）を正常眼圧ウサギに点眼した結果、眼圧上昇または下降が認められ、眼圧下降のみを示す化合物も幾つか見出された。さらに、眼圧下降のみを示した化合物を、飲水負荷または α -キモトリプシン誘発ウサギ高眼圧モデルに点眼したところ、アデノシン A_2 受容体作動薬の CGS-21680 よりも強力な眼圧下降が認められた。したがって、眼圧下降のみを示す 2-アルキニルアデノシン誘導体は、眼圧下降薬として有用なリード化合物になると推察された。一方、緑内障治療では眼圧上昇は副作用として懸念されたことから、2-アルキニルアデノシン誘導体の眼圧下降薬としての開発には、詳細な眼圧調節機序の解明が必要と考えられた。なお、眼圧下降のみが認めら

れた化合物のなかでも、2- (1- オクチン -1- イル) アデノシン (2-O-Ado) や 2- (6- シアノ -1- ヘキシ -1- イル) アデノシン (2-CN-Ado) は、高い溶解性を有した化合物で点眼薬候補として注目された。

次に、2- アルキニルアデノシン誘導体による眼圧調節機序の解明を試みた。まず、眼圧下降のみを示した 2-O-Ado または 2-CN-Ado を用い、2- アルキニルアデノシン誘導体の眼圧下降機序を検討した。その結果、2-O-Ado および 2-CN-Ado による眼圧下降はアデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬である 1,3,7- トリメチル -8- (3- クロロスチリル) キサンチン (CSC) により抑制され、アデノシン A_{2A} 受容体を介した作用が示唆された。さらに、2-O-Ado または 2-CN-Ado の点眼により、房水中 cAMP 量の増加が認められ、この変化も CSC により抑制された。また、トノグラフィーによる検討より、眼圧下降に一致した房水流出率の増加が認められ、2-O-Ado および 2-CN-Ado による眼圧下降は房水流出の増加に依存した作用（主経路）が示唆された。

これに対して、眼圧上昇が認められた 2- (1- ヘキシ -1- イル) アデノシン (2-H-Ado) を用い、2- アルキニルアデノシン誘導体の眼圧上昇機序について、トノグラフィーおよびウサギ低眼圧回復モデルを指標に検討した結果、房水流出率は低下せず、眼圧上昇に一致した房水産生の促進が認められ、房水産生の促進に依存した眼圧上昇機序が推察された。さらに、アデノシン A_{2A} 受容体を介した眼圧上昇にはプロスタグランディンの寄与は低いものの、ATP 感受性 K^+ チャンネル開口が関与していることも見出された。なお、アデノシン受容体に対する親和性を検討した結果、2-O-Ado、2-CN-Ado および 2-H-Ado は、それぞれアデノシン A_{2A} 受容体に対して高い親和性が認められた。

これら眼圧調節機序に関する検討より、2- アルキニルアデノシン誘導体による眼圧上昇および眼圧下降は、何れもアデノシン A_{2A} 受容体を介した作用であることが推察された。さらに、眼圧下降は房水流出の促進、眼圧上昇は房水産生の増加を介した作用が示唆され、アデノシン A_{2A} 受容体を介した眼圧調節は、眼圧上昇と眼圧下降でその作用部位が異なることが推察された。今後、2- アルキニルアデノシン誘導体を点眼薬として開発を進めるためには、治療濃度において眼圧下降のみを示す化合物の選択、詳細な眼内薬物動態の検討、適切な用法用量の設定が必要と考えられ、さらに、2- アルキニルアデノシン誘導体の眼圧調節を決定付ける特定因子の同定も重要なことと考えられた。

緑内障の薬物治療の多剤併用療法では、眼圧下降における作用部位とその機序の組み合わせが異なる薬剤でなければ、相加効果を期待することは出来ない。今回の検討より、2- アルキニルアデノシン誘導体による眼圧下降には、主経路を介した房水流出の増加（主経路）が推察されたが、代表的な既存薬のプロスタグランジン関連薬（ブドウ膜強膜を介した房水流出の増加（副経路））、 β - アドレナリン受容体遮断薬および炭酸脱水酵素阻害薬（房水産生の抑制）とは、作用機序が異なることが推察され、理論的にはこれら薬剤との併用が可能であり、併用による相加効果が期待された。

眼内におけるアデノシン A_{2A} 受容体の役割は、眼圧調節以外にも多岐にわたる。したがって、2- アルキニルアデノシン誘導体は眼圧下降以外にもアデノシン A_{2A} 受容体の活性化を介し、緑内障治療に対し有益な効果を発揮する可能性が予想された。そこで、緑内障治療薬としての 2- アルキニルアデノシン誘導体は、眼圧下降以外にどのような薬効が期待されるかを探索することを目的に、眼内循環や視神経細胞死

(眼圧非依存因子)に対する作用を 2-CN-Ado を用いて検討した。

まず、2-アルキニルアデノシン誘導体のウサギ眼血流量に対する作用について検討した結果、2-CN-Ado 硝子体注入は眼血流量の増加と網膜血管径の拡張を示した。また、2-CN-Ado による眼血流量の増加は CSC により抑制されたことから、アデノシン A_{2A} 受容体を介した作用であることが示唆された。さらに、2-CN-Ado を反復点眼した場合も眼血流量は増加し、その作用は経日的に増強した。なお、2-CN-Ado による眼圧下降は単回点眼より認められたが、眼血流量増加は反復点眼を要したことから、2-CN-Ado 点眼による眼血流量増加は眼圧下降に依存しない機序が推察された。

続いて、2-アルキニルアデノシン誘導体の視神経細胞死に対する作用を、ラット網膜虚血再灌流障害モデルを作製し検討した。網膜虚血再灌流障害後 7 日におけるラット網膜では明らかな病理組織学的な異常が観察されたが、これは 2-CN-Ado 静脈内投与により抑制された。また、2-CN-Ado による網膜虚血再灌流障害の抑制は CSC により阻害されたことから、アデノシン A_{2A} 受容体を介した作用であることが示唆された。さらに、2-CN-Ado による保護効果は点眼投与でも同様に認められ、これも CSC により抑制された。また、2-CN-Ado は静脈内投与および点眼投与の両者で眼圧下降が認められ、網膜虚血再灌流障害抑制に眼圧下降が一部関与している可能性が推察された。

これら眼圧下降以外に注目した検討結果より、2-アルキニルアデノシン誘導体はアデノシン A_{2A} 受容体の活性化を介した眼血流の増加または網膜虚血再灌流障害の抑制が示唆され、例えば眼内循環障害または視神経細胞死に対して有用となる可能性が推察された。ここに示したアデノシン A_{2A} 受容体の活性化を介した薬理作用は、2-アルキニルアデノシン誘導体を緑内障治療薬として研究開発を進めていく上で有益な薬理作用であり、大変興味ある所見と思われた。

反復点眼した 2-CN-Ado が実際どのような経路あるいは機序を介して後眼部組織に影響を与えているかについては今回の検討からは不明である。緑内障治療点眼薬は長期連用される薬剤であるため、反復点眼による有用な薬効発現が期待される一方で、主作用が行き過ぎて副作用となる可能性や、本来の効果と異なる作用の発現が否定できず、今後、長期連用試験の検討や眼内薬物動態の検討が不可欠と考えられた。

以上、アデノシン A_{2A} 受容体の活性化は、房水流出率の増加を介した眼圧下降、眼血流量の増加、視神経細胞死の抑制に関与し、緑内障治療に寄与する可能性が明らかとなり、2-アルキニルアデノシン誘導体のようなアデノシン A_{2A} 受容体作動薬は、既存薬とは異なる新しいタイプの治療点眼薬の候補化合物として有用と考えられた。

審査結果の要旨

失明原因の常に上位を占める緑内障は、眼圧上昇により慢性進行性の視神経障害をきたす疾患である。近年、眼圧が正常範囲（通常 10 ～ 20 mmHg）にあるにもかかわらず、高眼圧緑内障と同様の所見を呈する正常眼圧緑内障が問題となっており、眼圧上昇以外に眼内循環障害や視神経細胞死など（眼圧非依存因子）の関与が想定されている。一方、アデノシンは生体内に広く分布しているが、眼内生理活性物質としても眼圧調節、眼内血流調節または視神経細胞死の制御などへの関与が示唆されている。本研究では、選択的アデノシン A_2 受容体作動薬である 2- アルキニルアデノシン誘導体を用い、アデノシン作動薬の新規緑内障治療薬としての可能性について、特に眼内アデノシン A_{2A} 受容体の役割を中心に検討した。

はじめに、2- アルキニルアデノシン誘導体の 17 種の化合物を、正常眼圧ウサギに点眼して眼圧に及ぼす作用を検討した。その結果、眼圧上昇または下降を示すものや、眼圧下降のみを示す化合物が幾つか見出された。眼圧下降のみが認められた化合物のなかでも、2- (1- オクチン -1- イル) アデノシン (2-O-Ado) や 2- (6- シアノ -1- ヘキシン -1- イル) アデノシン (2-CN-Ado) は、高い溶解性を有した化合物で点眼薬候補になり得るものだった。これらの化合物はアデノシン A_{2A} 受容体を介した作用を示し、眼圧下降に一致した房水流出率の増加が認められた。一方、眼圧上昇が認められた 2- (1- ヘキシン -1- イル) アデノシン (2-H-Ado) は、アデノシン A_{2A} 受容体を介する ATP 感受性 K^+ チャンネル開口が関与し、眼圧上昇に一致した房水産生の促進が見られた。

次に、2- アルキニルアデノシン誘導体のウサギ眼血流量に対する作用について検討した。その結果、2-CN-Ado は硝子体注入時に眼血流量の増加と網膜血管径の拡張を示した。さらに、2-CN-Ado は網膜虚血再灌流障害を抑制した。

以上のように、アデノシン A_{2A} 受容体の活性化は、房水流出率の増加を介した眼圧下降、眼血流量の増加、視神経細胞死の抑制に関与し、緑内障治療に寄与する可能性が明らかになった。2- アルキニルアデノシン誘導体のようなアデノシン A_{2A} 受容体作動薬は、既存薬とは異なる新しいタイプの治療点眼薬の候補化合物として有用と考えられた。

本研究は緑内障の治療における 2- アルキニルアデノシン誘導体の研究を行い、臨床に応用可能な薬理作用を明らかにした価値あるものである。したがって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。